

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1 9 9 8 年 9 月 1 1 日

出 願 番 号

Application Number:

平成 1 0 年 特 許 願 第 2 5 8 4 8 2 号

出 願 人

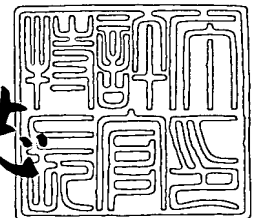
Applicant (s):

理化学研究所

1 9 9 9 年 4 月 2 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

伴 佐 山 建 志



出 証 番 号 出 証 特 平 1 1 - 3 0 1 9 6 9 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 11685701

【特記事項】 特許法第30条第1項の規定の適用を受けようとする特許出願

【提出日】 平成10年 9月11日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 B01J

【発明の名称】 分子の反応特性予測方法

【請求項の数】 9

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県和光市本町3-13-408

    【氏名】 佐 藤 寛 子

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県豊橋市北山町東浦2-1-4-303

    【氏名】 船 津 公 人

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内

    【氏名】 中 田 忠

【特許出願人】

    【識別番号】 000006792

    【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号

    【氏名又は名称】 理化学研究所

【代理人】

    【識別番号】 100064285

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 佐 藤 一 雄

【選任した代理人】

    【識別番号】 100091982

    【弁理士】

【氏名又は名称】 永 井 浩 之

【選任した代理人】

【識別番号】 100096895

【弁理士】

【氏名又は名称】 岡 田 淳 平

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004444

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分子の反応特性予測方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分子の反応特性を予測する分子の反応特性予測方法であって、

分子を構成する原子毎にその原子を包囲する原子球面を描き、前記原子球面のうち他の原子の原子球面と交叉する部分をインテリア球面とし、前記原子球面のうち前記インテリア球面を除く部分をフロンティア球面とし、

前記原子球面上に所定均等間隔毎にプローブ点を設け、

各々の原子毎に、前記フロンティア球面上に存在する前記プローブ点の個数を相当する原子の空間占有度として求め、

各々の原子の前記フロンティア球面上の各々の前記プローブ点毎に、前記プローブ点に設定した単位電荷と前記分子を構成する全ての原子の電荷との間の静電エネルギーを求め、前記静電エネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の和を相当する原子の静電的因子として求め、

各々の原子の前記フロンティア球面上の各々の前記プローブ点毎に、前記プローブ点に設定した所定の立体特性を有するプローブ原子と前記分子を構成する全ての原子との間のファンデルワールズエネルギーを求め、前記ファンデルワールズエネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の和を相当する原子の立体的因子として求め、

前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子とを相当する原子の反応特性値とし、各々の原子毎の前記反応特性値を指針として分子の反応特性を予測することを特徴とする分子の反応特性予測方法。

【請求項 2】

分子を構成する原子毎に描かれる前記原子球面は、各々の原子の中心を球面中心とし、各々の原子のファンデルワールズ半径または各々の原子のファンデルワールズ半径に所定厚さを共通に加算した径を球面半径とする球面であることを特徴とする請求項 1 に記載の分子の反応特性予測方法。

【請求項 3】

前記静電的因子は、前記静電エネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の前記和を対応する前記空間占有度によって除算し規格化されており、

前記立体的因子は、前記ファンデルワールズエネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の前記和を対応する前記空間占有度によって除算し規格化されていることを特徴とする請求項 1 に記載の分子の反応特性予測方法。

【請求項 4】

前記プローブ原子は、 $sp^3$ 炭素であることを特徴とする請求項 1 に記載の分子の反応特性予測方法。

【請求項 5】

反応特性の予測対象とする複数の分子に対して、それらの分子を構成する原子について前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子を求め、

前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子から一組の入力データを構成して、前記複数の分子を構成する複数の原子に対応して複数組の前記入力データを生成し、

生成した複数組の前記入力データを自己組織化ニューラルネットワークの手法に従って処理し、処理した結果を前記複数の分子の反応特性を示す反応特性予測用マップに表示する

ことを特徴とする請求項 1 に記載の分子の反応特性予測方法。

【請求項 6】

前記自己組織化ニューラルネットワークはコホーネンニューラルネットワークであり、前記反応特性予測用マップはコホーネンマップであることを特徴とする請求項 5 に記載の分子の反応特性予測方法。

【請求項 7】

前記コホーネンマップは、平面状に表示されていることを特徴とする請求項 6 に記載の分子の反応特性予測方法。

【請求項 8】

分子の反応特性を予測するために使用する反応特性予測用マップであり、

請求項 1 に記載の方法によって、反応特性の予測対象とする複数の分子に対し

て、それらの分子を構成する原子について前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子を求め、

前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子から一組の入力データを構成して、前記複数の分子を構成する複数の原子に対応して複数組の前記入力データを生成し、

生成した複数組の前記入力データを自己組織化ニューラルネットワークの手法に従って処理し、

処理した結果を前記複数の分子の反応特性を示すように表示することを特徴とする反応特性予測用マップ。

#### 【請求項 9】

分子の反応特性を予測するためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体であって、

分子を構成する原子毎にその原子を包囲する原子球面を描き、前記原子球面のうち他の原子の原子球面と交叉する部分をインテリア球面とし、前記原子球面のうち前記インテリア球面を除く部分をフロンティア球面とし、

前記原子球面上に所定均等間隔毎にプローブ点を設け、

各々の原子毎に、前記フロンティア球面上に存在する前記プローブ点の個数を相当する原子の空間占有度として求め、

各々の原子の前記フロンティア球面上の各々の前記プローブ点毎に、前記プローブ点に設定した単位電荷と前記分子を構成する全ての原子の電荷との間の静電エネルギーを求め、前記静電エネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の和を相当する原子の静電的因子として求め、

各々の原子の前記フロンティア球面上の各々の前記プローブ点毎に、前記プローブ点に設定した所定の立体特性を有するプローブ原子と前記分子を構成する全ての原子との間のファンデルワールズエネルギーを求め、前記ファンデルワールズエネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の和を相当する原子の立体的因子として求め、

前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子とを相当する原子の反応特性値とし、各々の原子毎の前記反応特性値を指針として分子の反応特性を予測す

ることを特徴とするプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、分子の反応特性予測方法に係り、特に、複数の分子の間の分子の反応特性の相関特性を予測する分子の反応特性予測方法、反応特性予測用マップ及びコンピュータ読み取り可能な記録媒体に関する。

【0002】

【従来の技術】

薬物開発においては、活性予測と薬物設計が行われ、薬物と受容体の構造や両者間の相互作用等と、薬物が生体に及ぼす薬理活性との間の相関が調べられ、設計上の薬物が所望の活性を有するかが予測され、薬物の設計が行われる。

【0003】

また、合成化学の分野においては、反応性の予測と合成設計が行われ、反応物の構造や反応物間の相互作用等と、反応性との間の相関が調べられ、想定している反応生成物が十分の量で得られるかが予測され、最適な合成経路の設計が行われる。

【0004】

薬物開発の分野においては、従来、反応体分子の反応特性を予測する方法として、COMFA法 (Comparative molecular field analysis) が知られている (例えば、R.D.III Cramer等, J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5959)。

【0005】

COMFA法においては、COMFAフィールドを発生させて化学構造の3次元表現を行うことが行われる。COMFAフィールドは、反応特性を予測しようとする分子を囲う例えば直方体状の領域を形成し、その囲う領域に格子状に分布する格子点をプローブ点として考え、そのプローブ点毎にプローブ原子を置いて、それらのプローブ原子と分子を構成する置換基等の構成部分との相互作用のエネルギーを計算することによって求められる。

## 【0006】

C o M F A 法においては、反応特性を予測しようとする分子の主要部を占める部分を共通部分である母核とし、母核を互いに共通にする分子について置換部分を種々の置換基等で置換し、得られるC o M F A フィールドの相関特性から、母核を互いに共通にする分子の間で相互の反応特性の類比の有無が判断される。

## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、C o M F A 法においては、母核を共通にすることを前提とし、ある分子の反応特性を予測しようとする場合にその分子と母核を共通にする分子との間でのみ相互の反応特性の類比の有無が判断される。

## 【0008】

このため、分子の大きさが大きく異なったりして母核を共通にしない分子の間では、相互の反応特性の類比の有無を判断することができなかった。

## 【0009】

また、C o M F A 法においては、反応特性を予測しようとする分子を構成する細かいサイトに分解してサイト毎に特性値を求めるのではなく、分子全体として一つのC o M F A フィールドを求めているため、分子を構成するサイトの各々がどのように反応に寄与しているのかについては不知であり、分子の反応特性を高精度に予測し考察することができなかった。

## 【0010】

また、C o M F A 法においては、重ね合わせた薬物分子を取り囲む直方体は対象とする薬物分子群のサイズにより異なるものであるため、得られる特性値が対象とする分子群に依存するという限界がある。

## 【0011】

また、C o M F A 法は薬物開発における活性予測と薬物設計に適用されるものであり、合成化学の分野における反応性の予測と合成設計にはC o M F A 法を適用することができない。合成化学の分野における反応性の予測と合成設計に対し指針となるとともに、薬物開発における活性予測と薬物設計においても指針となる反応特性予測方法は、未だ存在しないというべきである。



## 【0012】

そこで、本発明の目的は上記従来技術の有する問題を解消し、合成化学の分野をはじめ薬物開発の分野を含む広い化学分野で適用可能であり、母核を共通にする制限を受けることなく種々の分子の間で反応特性の類比の有無を高い精度で予測可能な分子の反応特性予測方法、反応特性予測用マップ及びコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供することである。

## 【0013】

## 【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、本発明は、分子の反応特性を予測する分子の反応特性予測方法であって、分子を構成する原子毎にその原子を包囲する原子球面を描き、前記原子球面のうち他の原子の原子球面と交叉する部分をインテリア球面とし、前記原子球面のうち前記インテリア球面を除く部分をフロンティア球面とし、前記原子球面上に所定均等間隔毎にプローブ点を設け、各々の原子毎に、前記フロンティア球面上に存在する前記プローブ点の個数を相当する原子の空間占有度として求め、各々の原子の前記フロンティア球面上の各々の前記プローブ点毎に、前記プローブ点に設定した単位電荷と前記分子を構成する全ての原子の電荷との間の静電エネルギーを求め、前記静電エネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の和を相当する原子の静電的因子として求め、各々の原子の前記フロンティア球面上の各々の前記プローブ点毎に、前記プローブ点に設定した所定の立体特性を有するプローブ原子と前記分子を構成する全ての原子との間のファンデルワールズエネルギーを求め、前記ファンデルワールズエネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の和を相当する原子の立体的因子として求め、前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子とを相当する原子の反応特性値とし、各々の原子毎の前記反応特性値を指針として分子の反応特性を予測することを特徴とする。

## 【0014】

ここで、分子を構成する原子毎に描かれる前記原子球面は、各々の原子の中心を球面中心とし、各々の原子のファンデルワールズ半径または各々の原子のファンデルワールズ半径に所定厚さを共通に加算した径を球面半径とする球面である

ことが好適である。

【0015】

また、前記静電的因子は、前記静電エネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の前記和を対応する前記空間占有度によって除算し規格化されており、前記立体的因子は、前記ファンデルワールズエネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の前記和を対応する前記空間占有度によって除算し規格化されていることが好適である。

【0016】

また、前記プローブ原子は、 $sp^3$ 炭素であることが好適である。

【0017】

また、反応特性の予測対象とする複数の分子に対して、それらの分子を構成する原子について前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子を求め、前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子から一組の入力データを構成して、前記複数の分子を構成する複数の原子に対応して複数組の前記入力データを生成し、生成した複数組の前記入力データを自己組織化ニューラルネットワークの手法に従って処理し、処理した結果を前記複数の分子の反応特性を示す反応特性予測用マップに表示することを特徴とする。ここで、好適には、前記自己組織化ニューラルネットワークはコホーネンニューラルネットワークであり、前記反応予測用マップはコホーネンマップである。また、前記コホーネンマップは、平面状に表示されている。

【0018】

また、分子の反応特性を予測するために使用する反応特性予測用マップであり、請求項1に記載の方法によって、反応特性の予測対象とする複数の分子に対して、それらの分子を構成する原子について前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子を求め、前記空間占有度と前記静電的因子と前記立体的因子から一組の入力データを構成して、前記複数の分子を構成する複数の原子に対応して複数組の前記入力データを生成し、生成した複数組の前記入力データを自己組織化ニューラルネットワークの手法に従って処理し、処理した結果を前記複数の分子の反応特性を示すように表示することを特徴とする。

【0019】

また、上述の分子の反応特性予測方法に対応するプログラムを記録媒体に記録しコンピュータ読み取ることとも可能である。

【0020】

【発明の実施の形態】

以下に図面を参照して、本発明に係る分子の反応特性予測方法の実施の形態について説明する。本発明に係る分子の反応特性予測方法は、分子を取り囲む3次元的な場の電子的・立体的特徴を数値的に特性化する新しい手法でありFRAU (Field-characterization for reaction analysis and understanding) と命名されるものである。

【0021】

まず、図1(a), (b), (c), (d), (e)を参照して、分子を取り囲む場を特性値化する手順について説明する。

【0022】

図1(a)に示すように、反応予測の対象である分子1は模式的に複数の原子2a, 2b, 2c・・・が格子で結合されて構成されている。

【0023】

図1(b)において、符号3は原子2aの原子中心を中心とし例えば1乃至2オングストロームのファンデルワールズ半径を半径とするファンデルワールズ半径球面を示し、同様に分子1を構成する他の原子に対してもファンデルワールズ半径球面が示されている。

【0024】

本発明に係るFRAUにおいては、図1(b)に示すように、原子2aの原子中心を中心としファンデルワールズ半径以上の径を半径とする原子球面4がまず描かれる。原子球面4の半径は、各々の原子のファンデルワールズ半径そのものあるいは、各々の原子のファンデルワールズ半径に所定厚み例えば0.1オングストロームだけ共通に加算された半径である。分子1を構成する全ての原子2a, 2b, 2c・・・について原子球面4が描かれる。

## 【0025】

図1(c), (d)に示すように、各々の原子の原子球面4のうち他の原子の原子球面と交叉する部分をインテリア球面6とし、原子球面4のうちインテリア球面6を除く部分をフロンティア球面5とする。図1(d)に、原子2aのフロンティア球面5とインテリア球面6とを分子1から抽出して示す。フロンティア球面5は外方に対し露出した部分であり、化学反応に主として関与する領域として想定することができる。

## 【0026】

次に、図1(e)に示すように、原子球面4上に所定均等間隔毎にプローブ点7を設定する。プローブ点7は、その位置において分子1の特性を診断する点である。

## 【0027】

FRAUにおいては、分子1の電子的・立体的特徴を数値的に特性化するために3種類の特性因子を演算することが行われる。3種類の特性因子は、空間占有度(F Ffield)と静電的因子(F Felectro)と立体的因子(F Fsteric)であり、これらはFRAU特性(F F)と呼ばれる。FRAU特性(F F)は、分子1を構成する各々の原子2a, 2b, 2c・・・について演算される。

## 【0028】

空間占有度(F Ffield)は、各々の原子2a, 2b, 2c・・・のフロンティア球面4上に存在するプローブ点7の個数として与えられる。空間占有度(F Ffield)が大きいということは、分子1の全体の反応特性の中における相当する原子の特性が占める割合が大きいことを示す。

## 【0029】

静電的因子(F Felectro)は、各々の原子のフロンティア球面4上の各々のプローブ点7毎に、プローブ点7に設定した単位電荷と分子1を構成する全ての原子2a, 2b, 2c・・・の電荷との間の静電エネルギーを求め、この静電エネルギーを相当する原子のフロンティア球面4上のプローブ点7について加算して与えられ、式(1)によって示される。

【0030】

【数1】

$$FFelectro = \left\{ \sum_{i=1}^{FFfield} \sum_{j=1}^{natom} 331.8417 \times charge(j) / r_{ij} \right\} / FFfield \quad (kcal/mol), \quad (1)$$

式(1)において、 $natom$ は分子1を構成する原子の個数を示し、 $charge(j)$ は各々の原子の電荷を示し、 $FFfield$ は前述の空間占有度を示す。静電的因子( $FFelectro$ )が大きいということは、例えば正電荷を有する反応相手が接近しにくいことを示す。

【0031】

立体的因子( $FFsteric$ )は、各々の原子のフロンティア球面4上の各々のプローブ点7毎に、プローブ点7に設定した所定の立体特性を有するプローブ原子と分子を構成する全ての原子との間のファンデルワールズエネルギーを求め、このファンデルワールズエネルギーの相当する原子のフロンティア球面4上の和として与えられる。立体的因子( $FFsteric$ )は、分子力場MM3の中のファンデルワールズエネルギーを計算するための数学的手法を用いて演算され、式(2)によって示される。

【0032】

【数2】

$$FFelectro = \left[ \sum_{i=1}^{FFfield} \sum_{j=1}^{natom} \sqrt{\epsilon_i \times \epsilon_j} \left\{ 1.84 \times 10^5 \exp \left( -12.0 / \frac{r_i + r_j}{r_{ij}} \right) - (2.25 \times \left( \frac{r_i + r_j}{r_{ij}} \right)^6) \right\} \right] / FFfield \quad (kcal/mol), \quad (2)$$

プローブ原子としては、例えば、 $sp^3$ 炭素、 $sp^2$ 炭素、または $sp$ 炭素を用いることが好適であり、式(2)においては、プローブ原子として $sp^3$ 炭素を

用いている。式(2)において、 $\epsilon$ は原子の硬さを表すMM3のパラメータを示し、 $r_i$ (または $r_j$ )はMM3において定義されたファンデルワールズ半径を示し、 $r_{ij}$ は相当する原子のフロンティア球面4上の*i*番目のプローブ点と*j*番目の原子との間の距離を示す。立体的因子( $FF_{steric}$ )が大きいということは、立体的反発が大きいため反応相手が近づきにくいことを示す。

## 【0033】

次に、図2乃至図4を参照して、FRAUの適用例を以下に説明する。

## 【0034】

分子の反応特性の類比の有無を表す識別子としてFRAU特性( $FF$ )がいかに有効であるかが以下に立証される。

## 【0035】

図3及び図4に示すように、主にMg原子またはB原子を含む42種類の金属試薬を例にとる。各々の金属試薬はそれなりの機能を有しているので、FRAUの有効性を検証する上で適している。

## 【0036】

図3及び図4には、記号"a"、"b"・・・"e"、"f"、"g"で表示された単位方形によって、特性が類似する金属試薬が分類されている。

## 【0037】

図3及び図4に示す金属試薬において、Mg原子、B原子、水素原子、炭素原子等について、計152個の原子の各々についてFRAU特性( $FF$ )を求める。

## 【0038】

そのために、まず、上述の金属試薬の幾何学的及び電子的な構造を*ab initio* RHF/3-21G\*\*の分子軌道(MO)計算によって最適化した。次に、金属試薬の各々の原子のFRAU特性( $FF$ )を、上述した最適化された幾何学的構造と原子の電荷とを用いて演算した。半径がファンデルワールズ半径である原子球面4を採用し、プローブ点7に+1の単位電荷を置き、静電的因子( $FF_{electro}$ )を求めた。プローブ原子として $sp^3$ 炭素を用い、立体的因子( $FF_{steric}$ )を求めた。金属試薬の各々の原子のFRAU特性( $FF$ )としては、図3及び図4に

示す金属試薬のマグネシウム (Mg) 原子、水素原子、炭素原子について、計 152 個の原子の FRAU 特性 (FF) を求めた。

【0039】

さらに、識別子としての FRAU 特性 (FF) を用いて、上述の金属試薬の集合は、自己組織化ニューラルネットワークの一つであるコホーネンニューラルネットワーク (Kohonen neural network) (T.Kohonen, Biol.Cybern. 1982, 43, 59. を参照) の手法を用いて解析された。

【0040】

コホーネンニューラルネットワーク (Kohonen neural network) は、多次元空間における入力データを、入力データの間のトポロジックな関係を保持してコホーネンマップ (Kohonen map) に射映する。コホーネンマップにおけるデータを分類したグループの間の境界は、例えば、U-マトリックス (A.Ultsch 等, Proc. Transputer Anwender Treffen/World Transputer Congress TAT/WTC 93 Aachen, Springer-Verlag, New York, 1993, pp. 194-203. を参照) によって認識される。

【0041】

図 2 に、反応特性予測用マップとして得られたコホーネンマップ (Kohonen map) 10 を示す。コホーネンマップ 10 において、各々の小さい単位方形はニューロンを示す。ニューロンの個数は、図 3 及び図 4 に示す金属試薬における Mg 原子、B 原子、水素原子、炭素原子等の対象とする原子の個数 152 を含むように、 $18 \times 18$  個のニューロンが設けられている。

【0042】

3 種類の FRAU 特性 (FF) である空間占有度 (FFfield) と静電的因子 (FFelectro) と立体的因子 (FFsteric) によって、それらの値に対応する一つの 3 次元ベクトルが構成される。3 種類の FRAU 特性 (FF) から構成された一つの 3 次元ベクトルが、コホーネンマップ 10 に対する一つの入力データとなる。ここでは、152 個の入力データが存在する。

【0043】

次に、コホーネンマップ 10 の作成過程を説明する。

【0044】

コホーネンマップ10の各々のニューロンに152個の入力データを次のよう  
にして植え付ける。

【0045】

まず、初期状態においては、コホーネンマップ10には、各々のニューロンに  
 種々の大きさと方向を有するベクトルが予めランダムに分配されている。次に、  
 初期状態にあるコホーネンマップ10を、入力データの3次元ベクトル分布を反  
 映するように入力データの3次元ベクトルでトレーニングする。このトレーニン  
 グは、入力データの3次元ベクトルともっとも近いユークリッド距離をもつニュー  
 ロンとその近傍ニューロンのベクトルを、その入力データの3次元ベクトルの  
 大きさと向きに沿うように所定の手法によって修正する操作を、全入力データに  
 ついて所定の回数実行することによって達成される。最後に、このようにしてト  
 レーニングされたコホーネンマップ上のニューロンのベクトルと、最も近いユー  
 クリッド距離を持つ入力データが、そのニューロン上に割り付けられる。このよ  
 うにして全ての入力データ（152個）が割り付けられ、図2に示すコホーネン  
 マップ10が得られる。

【0046】

図2に示すコホーネンマップ10は、実際はトーラス形状を有し、最上の線1  
 0aと最低の10bとは同一の線を示し、左側の線10cと右側の10dとは同  
 一の線を示す。

【0047】

図2に示すコホーネンマップ10において、記号" a"、" b" . . . " e"  
 、" f"、" g"で表示された単位方形は、図3及び図4に示す同一の分類記号  
 で示す金属試薬に対応する。

【0048】

以下には、簡単のために、152個の入力データの内の一部のデータに着目し  
 、説明する。

【0049】

コホーネンマップ10では原子の種類の違いでグループを形成して分布した。



コホーネンマップ 10 には図 3 及び図 4 に示す金属試薬のマグネシウム (Mg) 原子、水素原子、炭素原子の分布の様子を示してある。

#### 【0050】

図 2 において、水素 (H) 原子の分布を詳しく見ると、それぞれ結合している金属原子の違いでグループを形成していることがわかる。すなわち、マグネシウム (Mg) 原子に結合している水素原子 (図 3 における “a”) とホウ素 (B) 原子に結合している水素原子 (図 3 における “b”) とでそれぞれグループを形成している。

#### 【0051】

炭素 (C) 原子の分布を詳しく見ると、それぞれ結合している金属原子の違いでグループを形成していることがわかる。すなわち、マグネシウム (Mg) 原子に結合している炭素原子 (図 3 における “c”) とホウ素 (B) に結合している炭素原子 (図 3 における “d”) とでそれぞれグループを形成している。

#### 【0052】

マグネシウム (Mg) 原子の分布を詳しく見ると、反応における役割ごとにグループを形成していることがわかる (前述のとおり、コホーネンマップ 10 の実際の形状はトーラス型であるので、上下、左右は連結している)。すなわち、それぞれ還元剤 (図 3 における “e”)、Grignard 試薬 (図 3 における “f”)、塩基 (図 3 における “g”) とでグループを形成している。さらに、Grignard 試薬グループと塩基グループ同士は Grignard 試薬グループ同士と還元剤グループ同士や塩基グループと還元剤グループ同士よりも近くに位置しており、U-マトリックス法から得られる境界も、Grignard 試薬グループ-塩基グループ間では低く (すなわち差が小さく)、Grignard 試薬グループ-還元剤グループ間、塩基グループ-還元剤グループ間が高い (すなわち差が大きい) 結果となった。

#### 【0053】

このことは、Grignard 試薬が見方を変えれば強塩基であり、強弱の違いはあるが同じ塩基に属するものであること、また、別の見方では Grignard 試薬はアルカンのマグネシウム塩であり、ここに示した塩基はアミンのマグネシウム塩である

点でも類似の化合物であることと本質的に矛盾しない結果となっている。このことは、FRAU特性値が、化合物が本来持っている特性をよく反映していることを示している。

## 【0054】

さらに、ここには示していないが、Grignard試薬グループ、塩基グループ、還元剤グループそれぞれの内容を詳しく見ると、構造類似したものが近くに位置していることがわかる。たとえば、Grignard試薬はアルキル鎖の共通のものが近くに位置している。

## 【0055】

以上のように、FRAU特性値は構造や反応における役割の類似性をよく反映していることがコホーネンニューラルネットワークによる解析で明らかにすることができた。

## 【0056】

さらに、ここには示していないが、各ニューロン上の各FRAU特性値の内容と隣接するニューロン間の各FRAU特性値の差とを詳しく調べることで、どのFRAU特性値がグループの境界線を主として決めているかを知ることができた。すなわち、どのFRAU特性値が試薬の構造類似性・反応における役割の類似性と大きく関連しているかを知ることができた。

## 【0057】

このように、FRAU特性値とコホーネンニューラルネットワークによる解析を組合わせた手法は、化合物の持つ反応特性の内容を明らかにする可能性を持つ。

## 【0058】

以上のように、コホーネンマップ10から、同一の種類の実験特性を示す原子は同一あるいは隣接するニューロンに集められていることが認められる。

## 【0059】

図2乃至図4を参照すれば明らかなように、FRAUに従って得られるFRAU特性（FF）と金属試薬の役割や構造との間に、極めてよい相関関係があることが認められる。

【0060】

以上、説明したようにFRAUは、分子1の周りの電子的特徴及び立体的特徴をFRAU特性（FF）として数値的に特性化することができ、さらに、分子1を細かく分割するサイト毎に、すなわち分子1を構成する原子毎にFRAU特性（FF）を付与することができるのである。

【0061】

また、FRAUは、コホーネンニューラルネットワークを応用することによって、反応を主に支配するのは、どの要素か、またどのサイトか、またそれらの要素やサイトがどの程度に反応に寄与するかを示すことができ、これによって、分子の反応特性を定量的に分析し理解することができるのである。

【0062】

また、上述のFRAUによる手法に対応するプログラムをコンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録することにより、この記録媒体を用いてコンピュータによって極めて迅速にFRAU特性（FF）を演算することが可能になる。なお、上述の説明においては、自己組織化ニューラルネットワークとしてコホーネンニューラルネットワークを適用した例を示したが、他の自己組織化ニューラルネットワークを適用することも可能である。

【0063】

【発明の効果】

以上のように、本発明の構成によれば、合成化学の分野をはじめ薬物開発の分野を含む広い化学分野で適用可能であり、母核を共通にする制限を受けることなく、分子の大きさ等を異にする多種類の分子の間で反応特性の類比の有無を高い精度で予測することが可能になる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

（a）は反応特性予測の対象である分子を格子模型で示す図であり、（b）は分子を構成する原子のファンデルワールズ半径球面と原子球面を示す図であり、（c）は原子球面のインテリア球面とフロンティア球面とを示す図であり、（d）は（c）における一原子を抽出して示す図であり、（e）は原子球面上に所定

均等間隔毎に設定したプローブ点を示す図である。

【図 2】

本発明を適用して得られたコホーネンを示す図であり、各々の小さい単位方形はニューロンを示す。

【図 3】

図 2 に示すコホーネンに表れる表示記号で分類される分子を示す図。

【図 4】

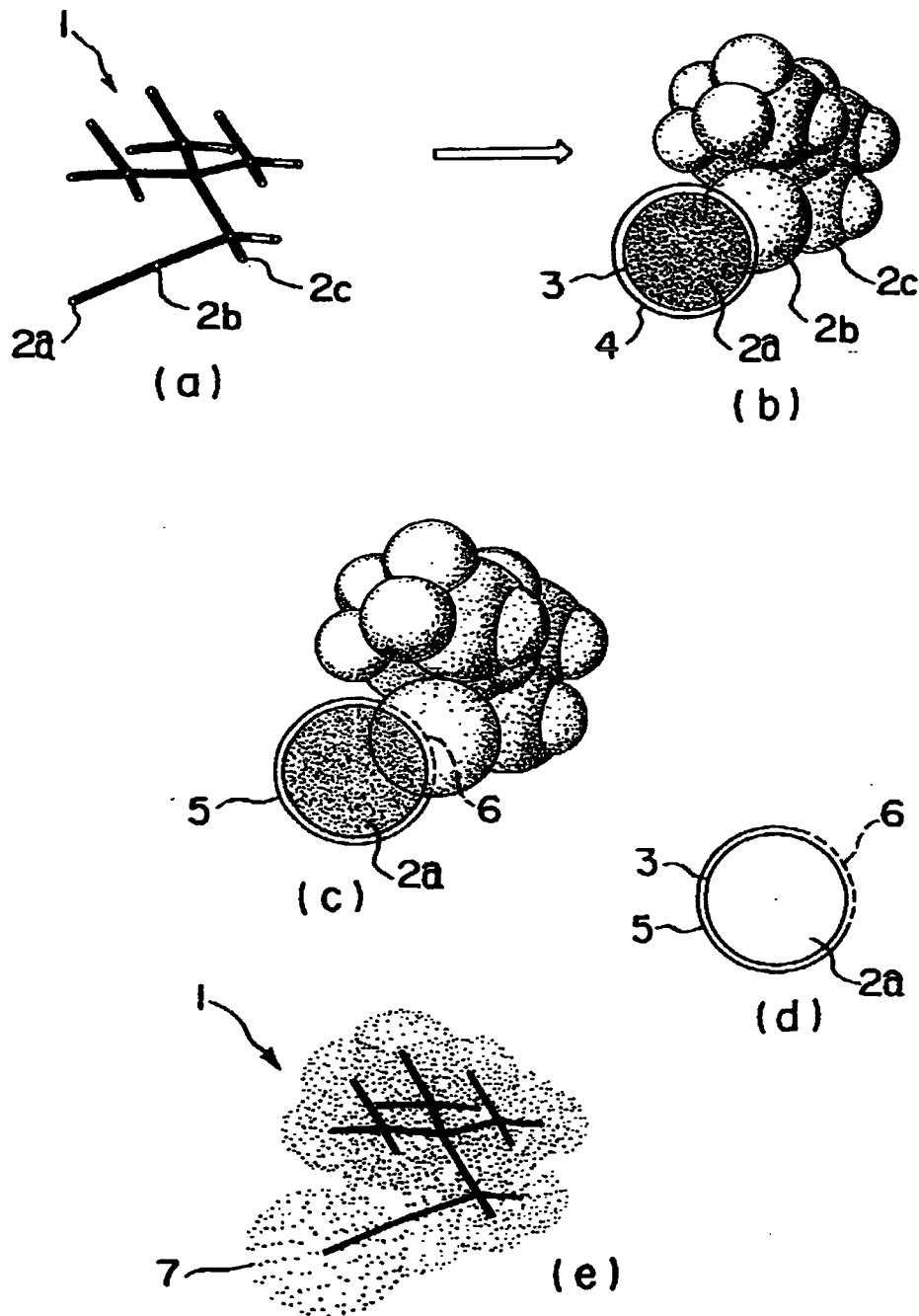
図 3 と同様にコホーネンに表れる表示記号で分類される分子を示す図。

【符号の説明】

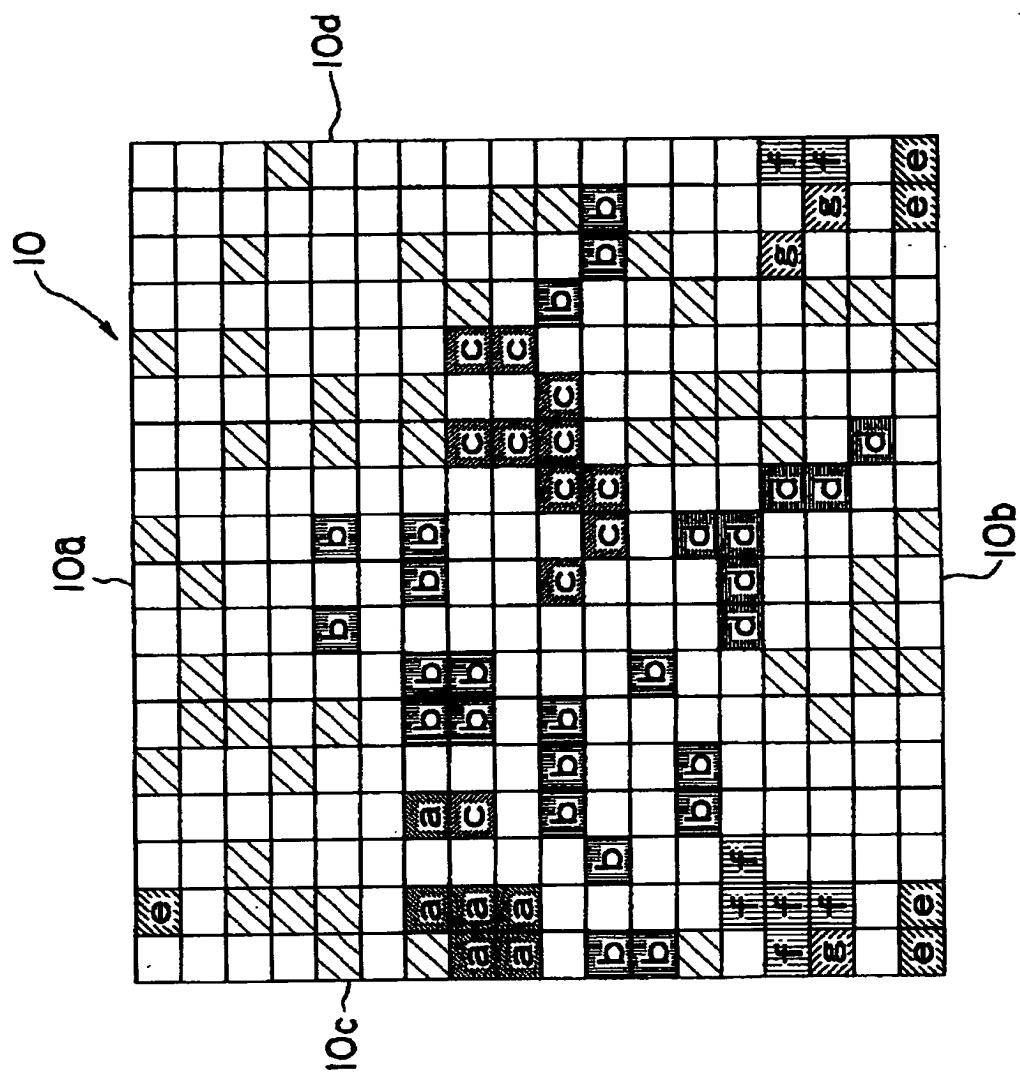
- 1 分子
- 2 a, 2 b, 2 c 原子
- 3 ファンデルワールズ半径球面
- 4 原子球面
- 5 フロンティア球面
- 6 インテリア球面
- 7 プローブ点

【書類名】 図面

【図 1】

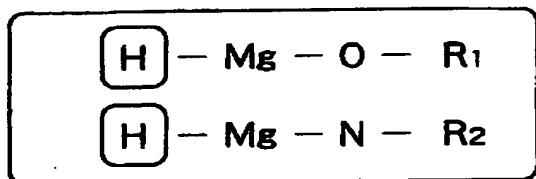


【図 2】

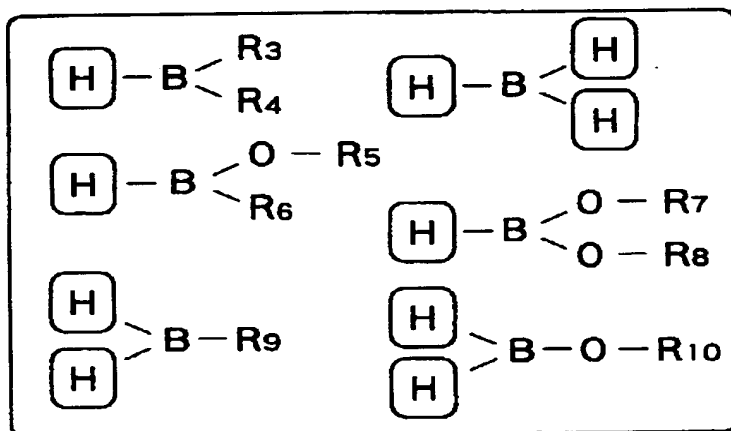


【図 3】

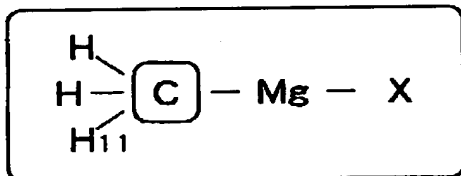
**a** : Mg原子に結合している水素原子



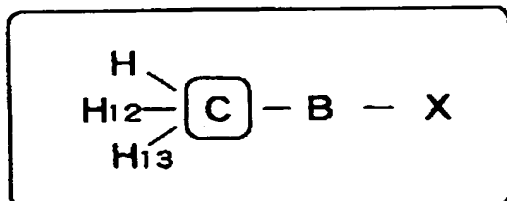
**b** : B原子に結合している水素原子



**c** : Mg原子に結合している炭素原子

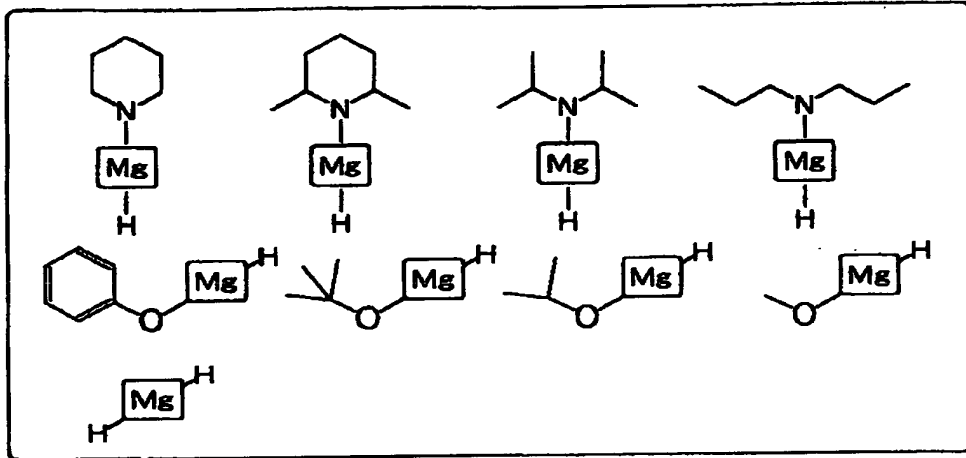


**d** : B原子に結合している炭素原子

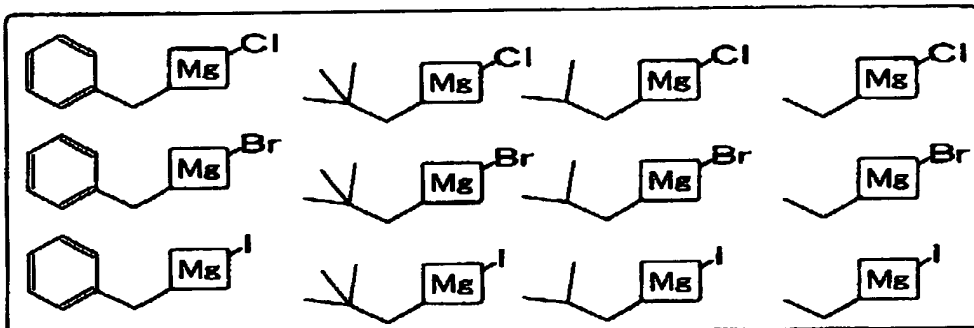


【図 4】

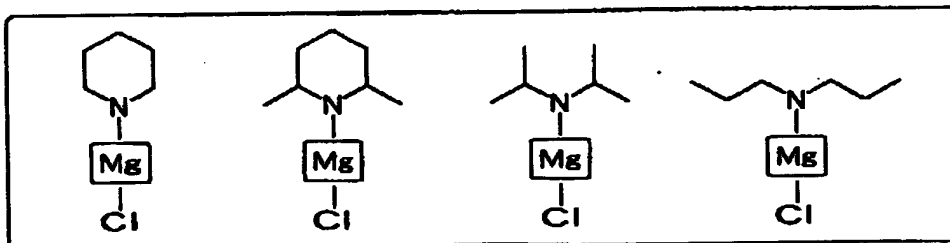
///e : 還元剤



|||| : Grignard試薬



///g : 塩基





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 母核を共通にする制限を受けることなく種々の分子の間で反応特性の類比の有無を高い精度で予測可能な分子の反応特性予測方法を提供する。

【解決手段】 分子の反応特性を予測する分子の反応特性予測方法であって、分子(1)を構成する原子(2a, 2b, 2c...)毎にその原子を包囲する原子球面(4)を描き、原子球面のうち他の原子の原子球面と交叉する部分をインタリア球面(6)とし、原子球面のうちインタリア球面を除く部分をフロンティア球面(5)とし、原子球面上に所定均等間隔毎にプローブ点(7)を設け、各々の原子毎に、フロンティア球面上に存在するプローブ点の個数を相当する原子の空間占有度(FFfield)として求め、各々の原子のフロンティア球面上の各々のプローブ点毎に、プローブ点に設定した単位電荷と分子を構成する全ての原子の電荷との間の静電エネルギー(FFelectro)を求め、静電エネルギーの相当する原子のフロンティア球面上の和を相当する原子の静電的因子として求め、各々の原子のフロンティア球面上の各々のプローブ点毎に、プローブ点に設定した所定の立体特性を有するプローブ原子と分子を構成する全ての原子との間のファンデルワールズエネルギーを求め、ファンデルワールズエネルギーの相当する原子の前記フロンティア球面上の和を相当する原子の立体的因子(FFsteric)として求め、空間占有度と静電的因子と立体的因子とを相当する原子の反応特性値とし、各々の原子毎の反応特性値(FF)を指針として分子の反応特性を予測することを特徴とする。

【選択図】 図1

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】  
【識別番号】 000006792  
【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号  
【氏名又は名称】 理化学研究所  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100064285  
【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル 協和  
特許法律事務所内  
【氏名又は名称】 佐藤 一雄  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100091982  
【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内3丁目2番3号 富士ビル  
協和特許法律事務所  
【氏名又は名称】 永井 浩之  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100096895  
【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内3丁目2番3号 協和特許法  
律事務所内  
【氏名又は名称】 岡田 淳平

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006792]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	埼玉県和光市広沢2番1号
氏 名	理化学研究所